

УДК 616.12-77:615.462]-004.8-06-003.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-55-62>

Нарушение целостности эндотелиального монослоя биопротезов клапанов сердца как триггер развития первичной тканевой несостоятельности

Мухамадияров Р.А.¹, Рутковская Н.В.², Кутихин А.Г.¹, Мильто И.В.^{3,4}, Сидорова О.Д.⁵, Барбараш Л.С.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Федеральный медицинский биофизический центр (ФМБЦ) имени А.И. Бурназяна Россия, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁴ Северский биофизический научный центр (СБН Центр) Россия, 636013, г. Северск, пер. Чекист, 7, корп. 2

⁵ Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ) Россия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель – морфологическое исследование поверхности и клеточного состава створок некальцинированных биопротезов клапанов сердца (БКС) с различной степенью повреждения для определения возможных механизмов развития первичной тканевой несостоятельности (ПТН).

Материалы и методы. Исследовано шесть ксеноаортальных клапанов «КемКор» и «ПериКор», извлеченных из митральной позиции по причине развития ПТН. Структуру створок БКС и особенности ее изменения изучали гистологическим (окраска гематоксилин-эозином) и иммуногистохимическим методами. Иммуногистохимическое исследование БКС включало идентификацию маркеров: CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), CD31 и CD34 (эндотелиальные клетки), CD68 (моноциты/макрофаги), виментин (клетки мезенхимального ряда), α-гладкомышечный актин (гладкомышечные клетки).

Результаты. Степень нарушения структуры створок БКС при ПТН существенно различалась: определялись относительно сохраненные образцы с интактным эндотелиальным монослоем на поверхности створки, образцы с минимальным или умеренным нарушением структуры эндотелиального слоя и образцы с выраженной деструкцией эндотелиального слоя створки БКС. В составе БКС были идентифицированы эндотелиальные клетки (монослой с сохраненной или нарушенной целостностью), макрофаги, гладкие миоциты и прочие клетки мезенхимального происхождения. Следует отметить, что нами не обнаружено Т- и В-лимфоцитов в створках БКС.

Заключение. Характерным признаком структуры БКС, эксплантированных по причине ПТН, является нарушение целостности эндотелиального монослоя в участках дезинтеграции экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, в сравнении с другими типами протезных дисфункций ПТН отличается отсутствием лимфоцитарной инфильтрации. На основании полученных данных можно сделать вывод о триггерной роли дезинтеграции эндотелиального монослоя в развитии ПТН.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, первичная тканевая несостоятельность, экстрацеллюлярный матрикс.

✉ Мухамадияров Ринат Авахидиевич, e-mail: rem57@rambler.ru.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 8 от 14.05.2019).

Для цитирования: Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Кутихин А.Г., Мильто И.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Нарушение целостности эндотелиального монослоя биопротезов клапанов сердца как триггер развития первичной тканевой несостоятельности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 55–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-55-62>.

Endothelial monolayer disruption in bioprosthetic heart valve as a trigger of primary tissue failure

Mukhamadiyarov R.A.¹, Rutkovskaya N.V.², Kutikhin A.G.¹, Milto I.V.^{3,4}, Sidorova O.D.⁵, Barbarash L.S.¹

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation*

² *A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center
23, Marshal Novikova Str., Moscow, 123098, Russian Federation*

³ *Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

⁴ *Seversk Biophysical Research Centre
7, Chekist Lane, Seversk, 636013, Russian Federation*

⁵ *Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650029, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the surface and cellular composition of non-calcified bioprosthetic heart valve (BHV) leaflets with varying degrees of structural deterioration to determine the possible mechanisms of primary tissue failure development.

Materials and methods. An examination of six bioprosthetic heart valves (KemCor and PeriCor) extracted from mitral position due to the structural valve deterioration was performed. The structure of BHV leaflets was studied by hematoxylin – eosin staining and immunohistochemistry assay (with the following indicators – CD3, T lymphocytes; CD20, B lymphocytes; CD31, mature endothelial cells; CD34, endothelial progenitor cells; CD68, monocytes/macrophages; vimentin, mesenchymal cells; α -smooth muscle actin, vascular smooth muscle cells).

Results. The degree of disruption of BHV leaflets in primary tissue failure differed significantly: relatively intact samples with the intact endothelial monolayer, areas with impairment of the surface layers (minimal and moderate damage) and areas with the spread of destruction into the extracellular matrix of the leaflet (expressed degeneration) were determined. Endothelial cells (monolayer with preserved or impaired integrity), macrophages, smooth muscle cells and other mesenchymal lineage cells were identified in BHV. T- and B-lymphocytes were not detected in the BHV leaflets.

Conclusions. A characteristic feature of structurally deteriorated BHVs is impairment of endothelial monolayer integrity in areas of degraded extracellular matrix. In contrast to other types of bioprosthetic dysfunctions, structural valve deterioration was characterized by the absence of lymphocyte infiltration. Therefore, we suppose that endothelial monolayer injury is a trigger of structural BHV deterioration.

Key words: bioprosthetic heart valves, structural valve deterioration, extracellular matrix.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interests related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2019-0002 “Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors”.

Conformity with the principles of ethics. The research protocol was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 8, of May 14, 2019). Prior to enrollment in the study, all patients signed an informed consent.

For citation: Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Kutikhin A.G., Milto I.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Endothelial monolayer disruption in bioprosthetic heart valve as a trigger of primary tissue failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 55–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-55-62>.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанным недостатком биопротезов клапанов сердца (БКС) является ограниченность срока их функционирования, обусловленная развитием структурной недостаточности имплантированного ксеноматериала – первичной тканевой несостоятельности (ПТН) под влиянием различных факторов, ассоциированных с особенностями имплантатов и (или) организма реципиента [1, 2]. Наиболее распространенными вариантами дисфункций БКС, требующими проведения операции по замене протеза, являются тканевая кальцификация (50%) и протезный эндокардит (27%). В значительно меньшем числе случаев (15,1%) реоперации выполняли по поводу развития первичной тканевой несостоятельности [3].

В ряде работ продемонстрировано активное участие клеток реципиента в формировании как кальций-ассоциированных повреждений имплантированного ксеногенного материала, так и дегенеративных изменений структуры БКС, обусловленных воздействием инфекционных агентов [4, 5]. Кроме того, идентификация различных типов клеток в составе функционально сохранных БКС [6, 7] позволяет предполагать перманентное ремоделирование ксеноткани после ее имплантации в организм, подразумевающее параллельное течение процессов ее дезинтеграции и репарации [7]. С одной стороны, это дает основание рассматривать кальцификацию в ка-

честве финального этапа деструкции БКС, неизбежно возникающей с течением времени, а с другой – не исключает реализацию принципиально иного сценария развития асептических структурных дисфункций, имплантированных БКС в зависимости от типа ремоделирования.

Цель настоящей работы состояла в морфологическом исследовании поверхности и клеточного состава створок некальцинированных БКС с различной степенью повреждения ксеноткани для определения возможных механизмов развития первичной тканевой несостоятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано шесть ксеноаортальных БКС моделей: «КемКор» ($n = 2$) и «ПериКор» ($n = 4$) (ЗАО «НеоКор», г. Кемерово), консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля и извлеченных из митральной позиции при повторных хирургических вмешательствах в связи с развитием структурной несостоятельности тканей БКС без отложения минеральных включений по данным компьютерной томографии. Учитывая различия условий функционирования имплантированных клапанов, обусловленные влиянием гемодинамических нагрузок разной силы [1, 8], в исследование были включены лишь БКС, удаленные из митральной позиции. Когорту реоперированных больных составили 5 женщин и 1 мужчина. Средний возраст пациентов на момент

выполнения повторных операций – $63,5 \pm 4,8$ года при средней продолжительности функционирования БКС $7,3 \pm 3,1$ года.

Для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований БКС целиком помещали в 4%-й раствор параформальдегида на 48 ч. После фиксации из створок вырезали фрагменты для последующей гистологической проводки и заливки в парафиновую смесь Histomix (БиоВитрум, Россия). Из парафиновых блоков на полуавтоматическом ротационном микротоме (МЗП-01 Техном, Россия) готовили срезы (5 мкм), которые монтировали на предметные стекла с поли-L-лизиновым покрытием (Thermo Scientific, США). Срезы БКС окрашивали гематоксилин-эозином, а также проводили ИГХ-исследование. Верификация отсутствия кальция в эксплантированных БКС осуществлялась окраской ализариновым красным.

ИГХ-типирование клеток выполняли с использованием следующих маркеров: CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), CD31, CD34 (гемопозитические клетки-предшественники), CD68 (моноциты/макрофаги), виментин (клетки мезенхимального ряда), α -гладкомышечный актин (гладкомышечные клетки). В работе применяли моноклональные мышиные (CD3, CD20, CD34, CD68, виментин) и кроличьи (CD31, α -гладкомышечный актин) антитела фирм-производителей Novocastra Laboratories (Великобритания), Thermo Scientific (США) и Spring Bioscience, реагирующие с антигенами человека.

Для выявления описанных выше маркеров проводили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере (0,01 М, pH 6,0) – α -гладкомышечный актин, CD68, CD31, CD34, CD3; в трис-ЭДТА буфере (pH 9,0) – виментин; без демаскировки – CD20. Блокирование эндогенной пероксидазы, разведение первичных антител и время их экспозиции определяли согласно протоколам производителей первичных антител. Для обнаружения результатов ИГХ-реакции использовали полимерную визуализирующую систему Novolink Polymer Detection System (Novocastra, Великобритания). Иммуноферментную реакцию останавливали, промывая срезы в фосфатном буфере (pH 7,4), после чего докрасивали гематоксилином Майера и заключали в монтирующую среду. Параллельно с выявлением антигенов при каждом ИГХ окрашивании проводили постановку положительного и отрицательного контролей. Отрицательный контроль осуществляли путем нанесения на срезы 50 мкл раствора для разведения антител (Ab Diluent, США). Положительный контроль CD3, CD20 и CD68 маркеров прово-

дили на срезах небной миндалины человека, CD31, CD34, виментина и α -гладкомышечного актина – на срезах лучевой артерии человека. Исследование препаратов и фотосъемку выполняли на микроскопе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) с помощью цифровой камеры Canon G5 (Canon, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Степень нарушения структуры створок БКС значительно различалась, что позволило условно выделить следующие группы: образцы с интактным эндотелиальным слоем на поверхности створки БКС, образцы с минимальным или умеренным нарушением структуры эндотелиального слоя створок БКС и образцы с выраженной деструкцией эндотелиального покрова створок БКС, которая распространяется внутрь створки и сопровождается разрушением ее экстрацеллюлярного матрикса.

В образцах с интактным эндотелиальным слоем на предсердной и желудочковой поверхностях створок БКС наблюдали монослой клеток, морфологически соответствующих эндотелиоцитам. На желудочковой поверхности (выводной отдел) монослой представлен уплощенными клетками с вытянутыми ядрами (рис. 1, *a*). На предсердной поверхности клетки имели округлые ядра и более выраженную цитоплазму (рис. 1, *b*). Слой эндотелиоцитов на желудочковой поверхности представляется более тонким, чем на предсердной. При ИГХ-исследовании створок БКС выявлено CD31-положительное окрашивание плоских клеток на обеих поверхностях, подтверждающее их эндотелиальный фенотип (рис. 1, *c*). Отсутствие положительного окрашивания на CD34, в свою очередь, свидетельствовало о зрелости эндотелиальных клеток (рис. 1, *d*).

Строма БКС была представлена компактными, плотно упакованными пучками коллагеновых волокон, сохранившими интактную извитость и тинкториальные свойства (рис. 1, *a, b*). При этом в поверхностных слоях створок наблюдали более плотное, а в глубоких – рыхлое расположение волокон. В некоторых участках присутствовали небольшие полости с прозрачным содержимым (рис. 1, *a, b*).

В образцах с минимальным или умеренным повреждением створок БКС наблюдали нарушение целостности эндотелиального слоя с наличием участков, содержащих морфологически различные клетки, образующие многослойные или однослойные структуры (рис. 2). В части исследуемых образцов также отмечена клеточная инфильтрация нижележащих соединительнотканых структур створки БКС (рис. 2, *b*). При этом строма створок БКС харак-

теризовалась умеренной неоднородностью: в поверхностных слоях – разрыхлением и истончением пучков коллагеновых волокон с расширением межфибриллярных пространств и формированием ячеистых сетей, в глубоких – относительной интактно-стью экстрацеллюлярного матрикса (рис. 2, *a, b*).

В зонах дезорганизации волокнистых структур выявляли присутствие CD68-положительных клеток, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов (рис. 2, *c, d*). Среди них, кроме типичных макрофагов, идентифицировали отдельные многоядерные клетки (клетки Пирогова – Лангханса).

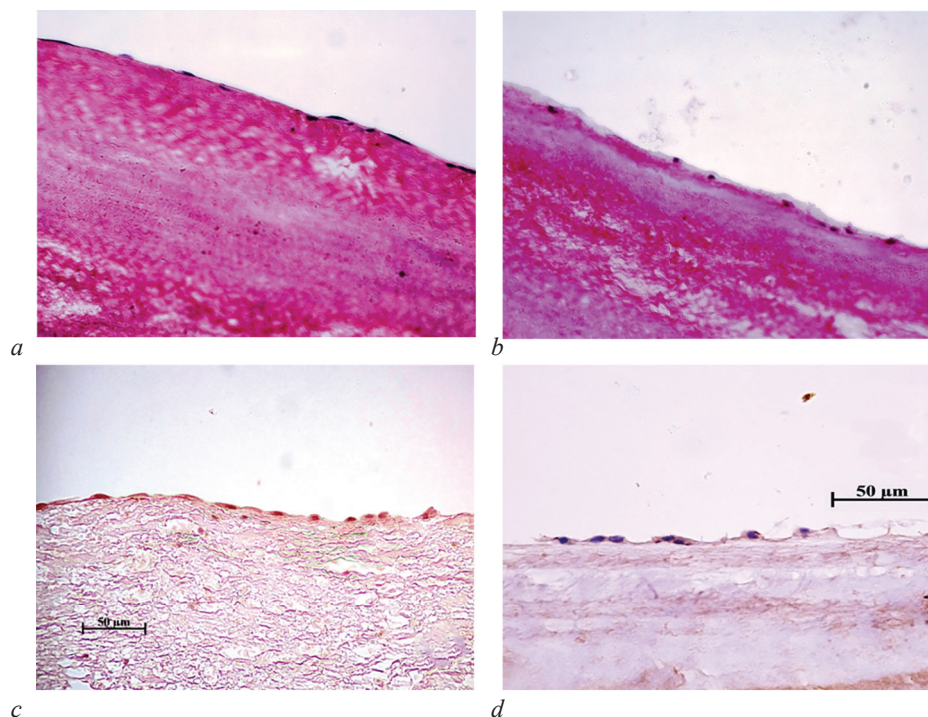


Рис. 1. Строение створок биопротезов клапанов сердца в участках с минимальным повреждением их структуры, $\times 200$: *a* – эндотелий желудочковой поверхности, *b* – эндотелий предсердной поверхности (окраска гематоксилин-эозином), *c* – ИГХ на CD31, *d* – ИГХ на CD34

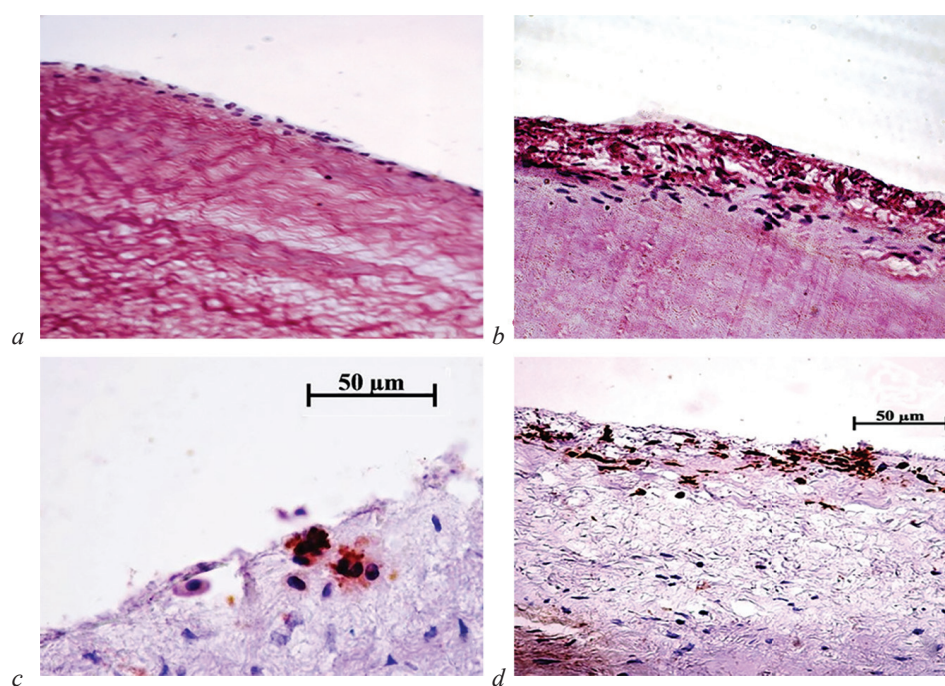


Рис. 2. Строение створок биопротезов клапанов сердца с умеренным их повреждением: *a, b* – окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$, *c* – ИГХ на CD68, $\times 400$, *d* – ИГХ на виментин, $\times 200$

В поверхностных слоях экстрацеллюлярного матрикса, преимущественно в участках нарушения эндотелиального монослоя, также были обнаружены виментин-положительные клетки, располагающиеся поодиночке или в виде групп, что указывало на их принадлежность к клеткам линии механоцитов (см. рис. 2, *d*).

В образцах с выраженной деструкцией поверхности створок БКС отмечали отсутствие монослоя эндотелиоцитов, что ассоциировалось с глубокой дезорганизацией их соединительнотканной основы (рис. 3). Расслоение пучков коллагеновых волокон сочеталось с их фрагментацией и формированием многочис-

ленных полостей (рис. 3, *a*). При этом вся толщина створки была инфильтрирована клетками. В зонах наибольшей деструкции выявляли как CD68-положительные, так и α -гладкомышечный актин-позитивные клетки. CD68-положительные клетки группировались преимущественно вокруг полостей, примыкая к остаткам коллагеновых волокон (рис. 3, *b, c*). В толще створок БКС среди разрушенных соединительнотканых структур также обнаруживали единичные гладкомышечные клетки (рис. 3, *d*).

Следует отметить, что во всех трех группах образцов не наблюдали положительного ИГХ-окрашивания на Т- и В-лимфоциты.

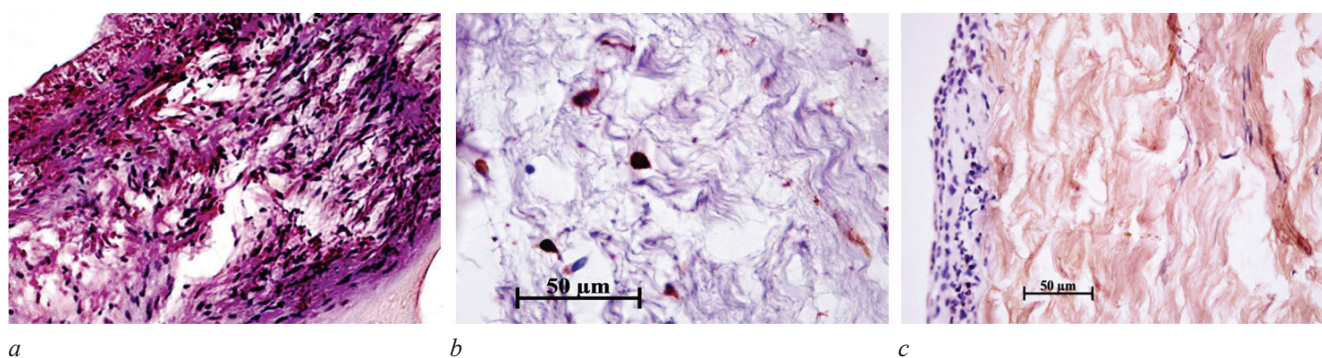


Рис. 3. Строение створок биопротезов клапанов сердца с выраженной деструкцией их поверхности и стромы: *a* – окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$, *b* – ИГХ на CD68, $\times 400$, *c* – ИГХ на α -гладкомышечный актин, $\times 200$

ОБСУЖДЕНИЕ

Ценность представленных морфологических данных для понимания механизмов развития дегенеративных изменений имплантированных БКС в организме реципиента прежде всего состоит в отсутствии ее инфицирования и кальцификации. Таким образом, уже на этапе формирования групп исследования были исключены те дисфункции БКС, в возникновении которых важную роль играют особенности иммунологического и метаболического статуса пациентов, приводящие как к снижению микробной резистентности биоматериала, так и к его выраженной минерализации [1]. Результаты исследования позволяют предполагать, что различные степени повреждения экстрацеллюлярного матрикса можно рассматривать как последовательные стадии процесса деструкции створок БКС.

На начальном этапе развития тканевой несостоятельности, т.е. в образцах с интактной структурой, обе поверхности покрыты непрерывным слоем зрелого эндотелия (CD31+). При этом морфологические характеристики эндотелиальных клеток имели некоторые различия. Со стороны оттока для эндотелиоцитов были характерны уплощенная форма, тонкий слой цитоплазмы и вытянутые ядра с преобладанием

гетерохроматина. Со стороны притока эндотелиальные клетки были выше, чем на предсердной поверхности, имели круглые ядра, в которых преобладал эухроматин. Такие различия в структуре эндотелиоцитов, вероятно, обусловлены влиянием гемодинамических факторов и могут свидетельствовать о разной метаболической активности этих клеток.

Высокая степень сохранности экстрацеллюлярного матрикса, являющегося совместно с клетками стромы створок, в свою очередь, позволяет предполагать возможную защитную функцию эндотелия в отношении повреждения БКС агрессивными факторами крови [5, 6]. Вместе с тем присутствие в этих образцах участков с расслоением коллагеновых волокон свидетельствовало о начале деструктивных процессов, вероятно, вызванных продолжительными циклическими деформациями, испытываемыми имплантируемыми БКС [9, 10].

Образцы с минимальной и умеренной деструкцией створок рассматриваются нами в качестве следующего этапа развития ПТН без минерализации ксеноматериала. Можно предположить, что дезинтеграция эндотелиального слоя может являться триггером развития гемодинамически значимых повреждений структуры БКС. Причинами данного процесса

могут быть механическое разрушение эндотелиоцитов и обнажение экстрацеллюлярного матрикса створок, экспрессия эндотелиальными клетками молекул адгезии, способствующих привлечению моноцитов с последующей их миграцией вглубь створок БКС. Представленная дисфункция эндотелия может быть спровоцирована различными патологическими процессами [11], а также низким напряжением сдвига (shear stress) вследствие турбулентного кровотока в области отсутствия эндотелия [12]. После дифференцировки моноцитов в макрофаги происходит секрета матриксных металлопротеиназ, что приводит к прогрессированию деструктивных процессов в створках БКС и образованию патофизиологического «порочного круга» [12, 13]. По всей видимости, на процесс дифференцировки клеток оказывают влияние микроокружение и глубина их инвазии в створки БКС. Например, фибробласты локализуются преимущественно вблизи поверхности створок, а гладкомышечные клетки, как правило, присутствуют в более глубоких слоях створок.

Следует отметить, что на данной стадии развития ПТН не исключено параллельное течение процессов репарации экстрацеллюлярного матрикса. Так, идентификация клеток линии механоцитов – фибробласты (виментин-позитивные клетки) свидетельствует о возможности синтеза основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса створки, направленной на замещение дегенеративно измененной ксеноткани [6]. Однако прогрессирующие деструктивные процессы указывают на преобладание процессов разрушения над репарационными в ксенотканном материале створок. Низкая скорость регенерации может быть обусловлена не только недостаточным количеством фибробластов, но и, вероятно, их неспособностью полноценно функционировать в атипичных условиях микроокружения [14, 15]. В частности, в неблагоприятных условиях может происходить изменение функциональных свойств гладкомышечных клеток и фибробластов, в частности, развитие их деструктивного потенциала [16–18]. Подтверждением данного предположения является локализация данных клеток в непосредственной близости от крупных полостей.

Отсутствие Т- и В-лимфоцитов в исследованных образцах, с одной стороны, может свидетельствовать о незначительной роли воспаления в развитии описанного варианта структурных дисфункций при ПТН БКС, а с другой – предполагать, что кальцификация химически модифицированной ксеноткани в организме реципиента может быть реализована лишь при условии активации иммунного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура БКС, эксплантационных по причине ПТН, характеризуется нарушением целостности или полным отсутствием эндотелиального монослоя в участках дезинтеграции экстрацеллюлярного матрикса, а также отсутствием лимфоцитов. Таким образом, можно предположить, что именно дезинтеграция слоя эндотелиоцитов является триггером развития ПТН. Иными словами, оптимальная конструкция БКС должна обеспечивать адгезию и жизнеспособность эндотелиальных клеток на поверхностях створок с целью обеспечения целостности экстрацеллюлярного матрикса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbarash O., Rutkovskaya N., Hryachkova O., Gruzdeva O., Uchasova E., Ponasenko A., Kondyukova N., Odarenko Y., Barbarash L. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction of xenoaortic bioprosthetic heart valves. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 389–399. DOI: 10.2147/PPA.S76001.
2. Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (2): 10–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24.
3. Рутковская Н.В., Стасев А.Н., Одаренко Ю.Н. Биопротезирование клапанов сердца: реалии, проблемы, пути решения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 6 (6): 70–77.
4. Nair V., Law K.B., Li A.Y., Phillips K.R., David T.E., Butany J. Characterizing the inflammatory reaction in explanted medtronic freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc. Pathol*. 2012; 21 (3): 158–168. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.05.003.
5. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 662–668. DOI: 10.15690/vramn560.
6. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Сидорова О.Д., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Исследование структуры функционально сохраненного ксеноперикардального биопротеза после продолжительного периода имплантации. *Архив патологии*. 2017; 79 (5): 25–33. DOI: 10.17116/patol201779525-33.
7. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Васюков И.В., Барбараш Л.С. Патогенетические параллели между развитием кальцификации нативных клапанов аорты и ксенотканых биопротезов клапанов сердца. *Гены и клетки*. 2016; 11 (3): 72–79.
8. Tillquist M.N., Maddox T.M. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 91–99. DOI: 10.2147/PPA.S16420.
9. Soares J.S., Feaver K.R., Zhang W., Kamensky D., Aggarwal A., Sacks M.S. Biomechanical behavior of bioprosthetic heart

- valve heterograft tissues: characterization, simulation, and performance. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2016; 7 (4): 309–351. DOI: 10.1007/s13239-016-0276-8
10. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Глушкова Т.В., Барбараш Л.С. Исследование гидродинамической функции малоинвазивного биопротеза клапана аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5 (2): 39–45. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-2-39-45.
 11. Brown B.A., Williams H., George S.J. Evidence for the involvement of matrix-degrading metalloproteinases (mmps) in atherosclerosis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 197–237. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.01.004.
 12. Neo K.S., Fujiwara K., Abe J. Shear stress and atherosclerosis. *Mol. Cells.* 2014; 37 (6): 435–440. DOI: 10.14348/molcells.2014.0078.
 13. Manji R.A., Hara H., Cooper D.K. Characterization of the cellular infiltrate in bioprosthetic heart valves explanted from patients with structural valve deterioration. *Xenotransplantation.* 2015; 22 (5): 406–407. DOI: 10.1111/xen.12187.
 14. Beziere N., Fuchs K., Maurer A., Reischl G., Brück J., Ghoreschi K., Fehrenbacher B., Berrio D.C., Schenke-Layland K., Kohlhofer U., Quintanilla-Martinez L., Gawaz M., Kneilling M., Pichler B. Imaging fibrosis in inflammatory diseases: targeting the exposed extracellular matrix. *Theranostics.* 2019; 9 (10): 2868–2881. DOI: 10.7150/thno.28892.
 15. Wu Y., Grande-Allen K.J., West J.L. Adhesive peptide sequences regulate valve interstitial cell adhesion, phenotype and extracellular matrix deposition. *Cell Mol. Bioeng.* 2016; 9 (4): 479–495. DOI: 10.1007/s12195-016-0451-x.
 16. Amin M., Pushpakumar S., Muradashvili N., Kundu S., Tyagi S.C., Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. *Front Biosci. (Landmark Ed.).* 2016; 1 (21): 89–118. DOI: 10.2741/4378.
 17. Ohukainen P., Ruskoaho H., Rysac J. Cellular mechanisms of valvular thickening in early and intermediate calcific aortic valve disease. *Curr Cardiol. Rev.* 2018; 14 (4): 264–271. DOI: 10.2174/1573403X14666180820151325.
 18. Yang L., Gao L., Nickel T., Yang J., Zhou J., Gilbertsen A., Geng Z., Johnson C., Young B., Henke C., Gourley G.R., Zhang J. Lactate promotes synthetic phenotype in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2017; 121 (11): 1251–1262. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311819.

Вклад авторов

Мухамадияров Р.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных. Рутковская Н.В. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Кутихин А.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Мильто И.В. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Сидорова О.Д. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Барбараш Л.С. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория фундаментальных аспектов атеросклероза, отдел клинической и экспериментальной кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-5558-3229.

Рутковская Наталья Витальевна, д-р мед. наук, рук. кардиологического центра, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва. ORCID 0000-0002-8829-0481.

Кутихин Антон Геннадиевич, канд. мед. наук, зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза, отдел клинической и экспериментальной кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0001-8679-4857.

Мильто Иван Васильевич, д-р биол. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск; рук. отдела молекулярной и клеточной радиобиологии, СБН Центр, г. Северск. ORCID 0000-0002-9764-4392.

Сидорова Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической анатомии и гистологии, КемГМУ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-2731-6294.

Барбараш Леонид Семенович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотрудник, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0001-6981-9661.

(✉) Мухамадияров Ринат Авхадиевич, e-mail: rem57@rambler.ru

Поступила в редакцию 30.04.2019

Подписана в печать 25.12.2019